

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89107923.8

22 Anmeldetag: 02.05.89

51 Int. Cl.4: **C07D 405/04 , C07D 405/12 ,**
/(C07D405/04,311:00,211:00),
(C07D405/04,311:00,237:00),
(C07D405/04,311:00,207:00),
(C07D405/12,311:00,211:00),
(C07D405/12,311:00,237:00)

30 Priorität: 06.05.88 DE 3815504
 14.10.88 DE 3835011

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 08.11.89 Patentblatt 89/45

84 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

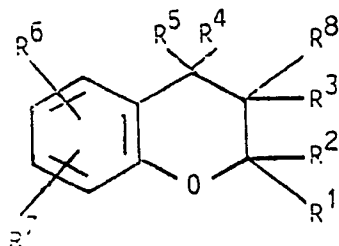
71 Anmelder: **MERCK PATENT GESELLSCHAFT**
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG
 Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119
 D-6100 Darmstadt(DE)

72 Erfinder: Gericke, Rolf, Dr.

Mozartstrasse 19
 D-6104 Seeheim(DE)
 Erfinder: Baumgarth, Manfred, Dr.
 Sachsenstrasse 53
 D-6100 Darmstadt(DE)
 Erfinder: Lues, Ingeborg, Dr.
 Paul-Wagner-Strasse 13
 D-6100 Darmstadt(DE)
 Erfinder: Bergmann, Rolf, Dr.
 Birkenhag 36
 D-6101 Reichelsheim(DE)
 Erfinder: De Peyer, Jacques, Dr.
 Zinsgutstrasse 14
 D-6102 Pfungstadt(DE)

54 Chromanderivate.

57 Neue Chromderivate der Formel I



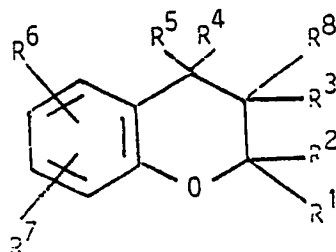
I

worin R¹ bis R⁸ die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 sowie ihre Salze zeigen Wirkungen auf das cardiovaskuläre System.

EP 0 340 718 A1

Chromanderivate

Die Erfindung betrifft neue Chromanderivate der Formel I



I

worin

R¹ und R⁸ jeweils A,

R² H oder A,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-6 C-Atomen,

R³ OH oder OAc,

R⁴ H,

R³ und R⁴ zusammen auch eine Bildung,

R⁵ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A, F, Cl, Br, J, OH, OA, OAc, NO₂, NH₂, AcNH, HOOC und/oder AOOC substituierten Pyridyl-oxy-, Pyridazinyl-oxy-, Pyrimidinyl-oxy-, Pyrazinyl-oxy-, Oxo-dihydro-pyridyl-oxy-, Oxo-dihydro-pyridazinyl-oxy-, Oxo-dihydro-pyrimidinyl-oxy-, Oxo-dihydro-pyrazinyl-oxy-, 1H-2-Pyridon-1-yl, 1H-6-Pyridazinon-1-yl, 1H-2-Pyrimidinon-1-yl, 1H-6-Pyrimidinon-1-yl, 1H-2-Pyrazinon-1-yl, 3H-oder 5H-2-Pyrrolinon-1-yl oder 1H-2-Thiopyridon-1-yl-rest, wobei diese Reste auch vollständig oder partiell hydriert sein können,

R⁶ und R⁷ jeweils H, A, HO, AO, CHO, ACO, ACS, HOOC, AOOC, AO-CS, ACOO, A-CS-O, Hydroxyalkyl mit 1-6 C-Atomen, Mercaptoalkyl mit 1-6 C-Atomen, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CN, F, Cl, Br, J, CF₃, ASO, ASO₂, AO-SO, AO-SO₂, AcNH, AO-CO-NH, H₂NSO, HANSO, A₂NSO, H₂NSO₂, HANSO₂, A₂NSO₂, H₂NCO, HANCO, A₂NCO, H₂NCS, HANCS, A₂NCS, ASONH, ASO₂NH, AOSONH, AOSO₂NH, ACO-alkyl, Nitro-alkyl, Cyan-alkyl, A-C(=NOH) oder A-C(=NNH₂),

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alkyl Alkylen mit 1-6 C-Atomen und

Ac Alkanoyl mit 1-8 C-Atomen oder Aroyl mit 7-11 C-Atomen

bedeuten,

sowie deren Salze.

Ähnliche Verbindungen sind bekannt aus der EP-A1-76075 und der EP-A1-173848.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. So zeigen sie Wirkungen auf das cardiovaskuläre System, wobei in Regel bei niedrigeren Dosen ein selektiver Angriff am Coronarsystem, bei höheren ein blutdrucksenkender Effekt beobachtet werden kann. Am Coronarsystem treten z. B. Widerstandsabnahme und Flußzunahme auf, wobei der Einfluß auf die Herzfrequenz gering bleibt. Weiterhin zeigen die Verbindungen eine relaxierende Wirkung auf verschiedene glattemuskuläre Organe (Gastrointestinaltrakt, Respirationssystem und Uterus). Die Wirkungen der Verbindungen können mit Hilfe an sich bekannter Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der EP-A1-76075, der EP-A1-173848 oder der AU-A-45547/85 (Derwent Farmdoc Nr. 86081769) sowie von K.S. Meesmann et al., Arzneimittelforschung 25 (11), 1975, 1770-1776, angegeben sind. Als Versuchstiere eignen sich z. B. Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Hunde, Katzen, Affen oder Schweine.

Die Verbindungen können daher als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

In den angegebenen Formeln bedeutet A eine vorzugsweise unverzweigte Alkylgruppe mit 1-6, bevorzugt 1-4, insbesondere 1, 2 oder 3 C-Atomen, im einzelnen vorzugsweise Methyl, ferner bevorzugt

Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, weiterhin bevorzugt sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl (3-Methylbutyl), Hexyl oder Isohexyl (4-Methylpentyl).

Falls R¹ und R² zusammen Alkylen bedeuten, so ist die Alkylengruppe vorzugsweise unverzweigt, im einzelnen bevorzugt -(CH₂)_n-, wobei n 3, 4, 5 oder 6 bedeutet.

5 Die Gruppe "alkyl" steht vorzugsweise für -CH₂- oder -CH₂CH₂-.

Ac ist vorzugsweise Alkanoyl mit 1-6, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, im einzelnen bevorzugt Formyl oder Acetyl, weiterhin bevorzugt Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl, ferner bevorzugt Benzoyl, o-, m- oder p-Toluyl, 1- oder 2-Naphthoyl.

R¹ und R² sind vorzugsweise jeweils Alkyl, insbesondere jeweils Methyl oder Ethyl, bevorzugt jeweils 10 Methyl.

R³ und R⁴ sind bevorzugt zusammen eine Bindung. Falls R⁴ H bedeutet, ist R³ bevorzugt OH, O-CHO oder O-COCH₃.

R⁵ ist bevorzugt unsubstituiertes 1H-2-Pyridon-1-yl, 2-Hydroxy-4-pyridyl-oxy, 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy, 1,6-Dihydro-1-methyl- oder 1,6-Dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy, weiterhin 2-, 3- oder 4-Pyridyl-oxy, 3-Hydroxy-1H-6-pyridazinon-1-yl oder 1H-4-Hydroxy-2-pyridon-1-yl, ferner bevorzugt unsubstituiertes 15 1H-2-Pyrazinon-1-yl, 1H-6-Pyridazinon-1-yl, 4,5-Dihydro-1H-6-pyridazinon-1-yl, 1H-2-Pyrimidinon-1-yl, 1H-6-Pyrimidinon-1-yl, 3H- oder 5H-Pyrollinon-1-yl oder 1H-2-Thiopyridon-1-yl. Falls R⁵ einen substituierten Pyridon- bzw. Thiopyridonring bedeutet, so ist dieser Ring vorzugsweise einfach in 3-, 4- oder 5-Stellung oder zweifach in 3- und 5-Stellung substituiert. Besonders bevorzugte Substituenten sind OH, NO₂ und 20 NH₂, ferner AOOC, OA, Cl, Br und NHCOCH₃, besonders bevorzugte substituierte Reste R⁵ im einzelnen 4-, ferner 3-, 5- und 6-Hydroxy-, 3-, 4-, 5- oder 6-Methoxy-, 3-, 4-, 5- oder 6-Acetoxy-, 3-, 5- oder 6-Chlor-, 3- oder 5-Nitro-, 3- oder 5-Amino-, 3- oder 5-Carboxy-, 3- oder 5-Methoxycarbonyl-, 3- oder 5-Ethoxy carbonyl-, 3- oder 5-Acetamido-, 3,5-Dichlor-, 3,5-Dibrom-, 3-Chlor-5-nitro-, 3-Nitro-5-chlor-, 3-Brom-5-nitro-, 3-Nitro-5-brom-, 3,5-Dinitro-, 3-Chlor-5-amino-, 3-Amino-5-chlor-, 3-Brom-5-amino-, 3-Amino-5-brom-, 3- 25 Chlor-5-acetamido-, 3-Acetamido-5-chlor-, 3-Brom-5-acetamido- und 3-Acetamido-5-brom-1H-2-pyridon-1-yl bzw. -1H-2-thiopyridon-1-yl, 1H-4- oder 1H-5-Hydroxy-6-pyridazinon-1-yl, 1H-3-, 1H-4 oder 1H-5-Methoxy-6-pyridazinon-1-yl, 1H-3-, 1H-4 oder 1H-5-Ethoxycarbonyl-6-pyridazinon-1-yl, 1H-4-, 1H-5- oder 1H-6-Hydroxy-2-pyrimidinon-1-yl, 1H-2- oder 1H-4-Hydroxy-6-pyrimidinon-1-yl.

R⁵ kann ferner bevorzugt bedeuten: 3,4-Dihydro-1H-2-pyridon-1-yl, 2,3-Dihydro-6H-2-pyridon-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-2-pyridon-1-yl, 2-Piperidinon-1-yl, 2,3-Dihydro-1H-6-pyridazinon-1-yl, 1,2-Dihydro-5H-6-pyridazinon-1-yl, 4,5-Dihydro-1H-6-pyridazinon-1-yl, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-6-pyridazinon-1-yl, 3,4-Dihydro-1H-2-pyrimidinon-1-yl, 1,6-Dihydro-3H-2-pyrimidinon-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-2-pyrimidinon-1-yl, 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-2-pyrimidinon-1-yl, 2,3-Dihydro-1H-6-pyrimidinon-1-yl, 1,2-Dihydro-5H-6-pyrimidinon-1-yl, 4,5-Dihydro-1H-6-pyrimidinon-1-yl, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-6-pyrimidinon-1-yl, 3,4-Dihydro-1H-2-pyrazinon-1-yl, 1,6-Dihydro-3H-2-pyrazinon-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-2-pyrazinon-1-yl, 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-2-pyrazinon-1-yl, 2-Pyrrolidinon-1-yl, 3,4-Dihydro-1H-2-thiopyridon-1-yl, 2,3-Dihydro-6H-2-thiopyridon-1-yl, 5,6-Dihydro-1H-2-thiopyridon-1-yl.

In R⁶ und R⁷ bedeuten vorzugsweise:

- A: Methyl, ferner Ethyl;
- 40 AO: Methoxy, ferner Ethoxy;
- ACO: Acetyl, ferner Propionyl;
- ACS: Thioacetyl, ferner Thiopropionyl;
- AOOC: Methoxycarbonyl, ferner Ethoxycarbonyl;
- AO-CS: Methoxy-thiocarbonyl, ferner Ethoxythiocarbonyl;
- 45 ACOO: Acetoxy, ferner Propionoxy;
- ACSO: Thio(no)acetoxy, ferner Thio(no)propionoxy;
- Hydroxyalkyl: Hydroxymethyl oder 1- oder 2-Hydroxyethyl;
- Mercaptoalkyl: Mercaptomethyl oder 1- oder 2-Mercaptoethyl;
- NHA: Methylamino, ferner Ethylamino;
- 50 NA₂: Dimethylamino, ferner Diethylamino;
- ASO: Methylsulfinyl, ferner Ethylsulfinyl;
- ASO₂: Methylsulfonyl, ferner Ethylsulfonyl;
- AO-SO: Methoxy-sulfinyl, ferner Ethoxy-sulfinyl;
- AO-SO₂: Methoxy-sulfonyl, ferner Ethoxy-sulfonyl;
- 55 Ac-NH: Acetamido, ferner Formamido, Propionamido oder Benzamido;
- AO-CO-NH: Methoxycarbonylamino, ferner Ethoxycarbonylamino;
- HANSO: Methylaminosulfinyl, ferner Ethylaminosulfinyl;
- A₂NSO: Dimethylaminosulfinyl, ferner Diethylaminosulfinyl;

HANSO₂: Methylaminosulfonyl, ferner Ethylaminosulfonyl;
 A₂NSO₂: Dimethylaminosulfonyl, ferner Diethylaminosulfonyl;
 HANCO: N-Methylcarbamoyl, ferner N-Ethylcarbamoyl;
 A₂NOC: N,N-Dimethylcarbamoyl, ferner N,N-Diethylcarbamoyl;
 5 HANCS: N-Methyl-thiocarbamoyl, ferner N-Ethyl-thiocarbamoyl;
 A₂NCS: N,N-Dimethyl-thiocarbamoyl, ferner N,N-Diethyl-thiocarbamoyl;
 ASONH: Methylsulfinylamino, ferner Ethylsulfinylamino;
 ASO₂NH: Methylsulfonylamino, ferner Ethylsulfonylamino;
 AOSONH: Methoxysulfinylamino, ferner Ethoxysulfinylamino;
 10 AOSO₂NH: Methoxysulfonylamino, ferner Ethoxysulfonylamino;
 ACO-alkyl: 2-Oxopropyl, 2-Oxobutyl, 3-Oxobutyl, 3-Oxopentyl;
 Nitroalkyl: Nitromethyl, 1- oder 2-Nitroethyl;
 Cyanalkyl: Cyanmethyl, 1- oder 2-Cyanethyl;
 A-C(= NOH): 1-Oximinoethyl, ferner 1-Oximinoethyl;
 15 A-C(= NNH₂): 1-Hydrazonoethyl, ferner 1-Hydrazonoethyl.

Die Reste R⁶ und R⁷ stehen vorzugsweise in 6- und 7-Stellung des Chromansystems. Sie können jedoch auch in 5- und 6-, 5- und 7-, 5- und 8-, 6- und 8- sowie 7- und 8-Stellung stehen.

Von den Resten R⁶ und R⁷ ist vorzugsweise der eine H, während der andere von H verschieden ist. Dieser andere Rest steht vorzugsweise in 6-Stellung, aber auch in 5-, 7- oder 8-Stellung, und ist
 20 vorzugsweise CN oder NO₂, ferner bevorzugt CHO, ACO (insbesondere Acetyl), AOOC (insbesondere Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl), ACOO (insbesondere Acetoxy), weiterhin bevorzugt F, Cl, Br, J, CF₃, H₂NCO, H₂NCS oder NH₂.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Formeln Ia bis li
 25 ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R¹ und R² jeweils A bedeuten;
 in Ib R¹ und R² jeweils CH₃ bedeuten;
 30 in Ic R¹ und R² zusammen Alkylen mit 3-6 C-Atomen bedeuten;
 in Id R⁵ 1H-2-Pyridon-1-yl, 2-Pyrrolidinon-1-yl, 2-Hydroxy-4-pyridyl-oxy, 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy, 1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy oder 1,6-Dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy bedeuten;
 in Ie R⁵ 2-Hydroxy-4-pyridyl-oxy, 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy, 1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy oder 1,6-Dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy bedeuten;
 35 in If R⁵ 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy bedeutet;
 in Ig R¹ und R² jeweils CH₃ und R⁵ 1H-2-Pyridon-1-yl, 2-Pyrrolidinon-1-yl, 2-Hydroxy-4-pyridyl-oxy, 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy, 1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy oder 1,6-Dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy bedeuten;
 in Ih R¹ und R² jeweils CH₃ und
 40 R⁵ 2-Hydroxy-4-pyridyl-oxy, 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy, 1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy oder 1,6-Dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy bedeuten;
 in Ii R¹ und R² jeweils CH₃ und R⁵ 6-Hydroxy-3-pyridazinyl-oxy bedeuten.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I' sowie Ia' bis li', die den Formeln I sowie Ia bis li entsprechen, worin jedoch jeweils zusätzlich R³ OH, OCHO oder OCOCH₃ und R⁴ H bedeuten.

Weiterhin sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I'' sowie Ia'' bis li'', die den Formeln I sowie Ia bis li entsprechen, worin jedoch jeweils zusätzlich R³ und R⁴ zusammen eine Bindung bedeuten.

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I, I', I'', Ia bis li, Ia' bis li' sowie Ia'' bis li'', worin jeweils zusätzlich

50 (a) R⁶ von H verschieden ist und R⁷ H bedeutet;
 (b) R⁶ von H verschieden ist und in 6-Stellung steht und R⁷ H bedeutet;
 (c) R⁶ NO₂, CN, CHO, ACO, HOOC, AOOC, ACOO, F, Cl, Br, J, CF₃, H₂NCO, H₂NCS oder NH₂
 55 und R⁷ H bedeutet;

(d) R⁶ NO₂, CN, CHO, ACO, HOOC, AOOC, ACOO, F, Cl, Br, J, CF₃, H₂NCO, H₂NCS oder NH₂ bedeutet und in 6-Stellung steht und

R⁷ H bedeutet;

(e) R⁶ NO₂, CN, CHO, CH₃CO, CH₃OOC, C₂H₅OOC oder CH₃COO und

5 R⁷ H bedeutet;

(f) R⁶ NO₂, CN, CHO, CH₃CO, CH₃OOC, C₂H₅OOC oder CH₃COO bedeutet und in 6-Stellung steht und

R⁷ H bedeutet;

(g) R⁶ NO₂ oder CN und

10 R⁷ H bedeutet;

(h) R⁶ NO₂ oder CN bedeutet und in 6-Stellung steht und

R⁷ H bedeutet;

(i) R⁶ CN und

R⁷ H bedeutet;

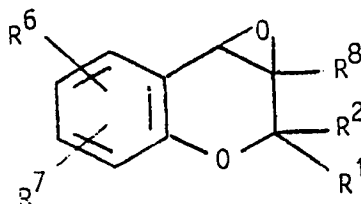
15 (j) R⁶ CN bedeutet und in 6-Stellung steht und

R⁷ H bedeutet.

Insbesondere sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I, I', I'', Ia bis II, Ia' bis II', Ia'' bis II'' sowie der übrigen vorstehend als bevorzugt gekennzeichneten Gruppen von Verbindungen, worin zusätzlich R⁸ CH₃ bedeutet.

Im übrigen haben vor- und nachstehend die Reste R¹ bis R⁸, A, "alkyl" und Ac die bei Formel I angegebenen Bedeutungen, wenn nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 3,4-Epoxychroman der Formel II



II

35 worin

R¹, R², R⁵, R⁷ und R⁸ die bei Formel I angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

R⁵-H III

worin R⁵ die bei Formel I angegebene Bedeutung hat oder mit einem ihrer reaktionsfähigen Derivate umgesetzt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I, worin R³ OH und R⁴ H bedeutet, dehydratisiert und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R³, R⁵, R⁶ und /oder R⁷ in andere Reste R³, R⁵, R⁶ und/oder R⁷ umwandelt und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Säureadditionssalze umwandelt.

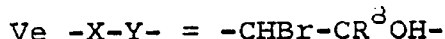
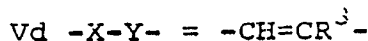
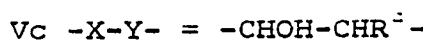
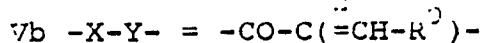
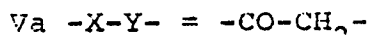
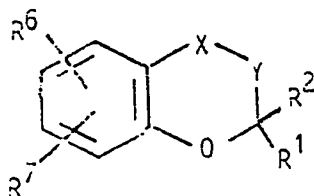
45 Die Verbindungen der Formel I werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; sowie in den oben angegebenen Patentanmeldungen) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I durch Reaktion von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III hergestellt, zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei 55 Temperaturen zwischen etwa 0 und 150 °C.

Die Ausgangsstoffe der Formel III sind in der Regel bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsstoffe der Formel II sind erhältlich durch Umsetzung von 2-Hydroxyacetophenonen der Formel 2-HO-R⁶R⁷C₆H₂-COCH₃ mit Ketonen der

Formel $R^1\text{-CO-R}^2$ zu entsprechenden 4-Chromanonen der Formel Va,



Kondensation mit Aldehyden der Formel $R^3\text{-CHO}$ (R^3 = Alkyl mit 1-5 C-Atomen) zu 3-Alkyliden-4-chromanonen der Formel Vb, Reduktion z.B. mit NaBH_4 zu 3-Alkyl-4-chromanolen der Formel Vc, Dehydrierung z.B. mit p-Toluolsulfonsäure, zu Chromenen der Formel Vd und Oxydation, z.B. mit 3-Chlorperbenzoesäure. Die letztgenannte Oxydation kann auch mehrstufig erfolgen. So kann man, z.B. mit N-Bromsuccinimid in wäßriger Lösung, zunächst die Bromhydrine der Formel Ve herstellen und aus diesen anschließend mit einer Base, z.B. Natronlauge, HBr abspalten.

Man kann die Chromene der Formel Vd auch erhalten durch Kondensation von Salicylaldehyden der Formel $2\text{-HO-R}^6\text{R}^7\text{C}_6\text{H}_2\text{-CHO}$ mit Ketonen der Formel $R^1\text{-CO-CH}_2\text{-R}^8$ zu Hydroxyketonen der Formel $2\text{-HO-R}^6\text{R}^7\text{C}_6\text{H}_2\text{-CH=CR}^8\text{CO-R}^1$, Umsetzung mit Organo-Li-Verbindungen der Formel $R^2\text{-Li}$ und nachfolgende Hydrolyse zu Diolen der Formel $2\text{-HO-R}^6\text{R}^7\text{C}_6\text{H}_2\text{-CH=CR}^8\text{-CR}^1\text{R}^2\text{-OH}$ und Cyclisierung unter Wasserabspaltung.

Als reaktionsfähige Derivate von III eignen sich die entsprechenden Salze, z. B. die Na- oder K-Salze, die auch in situ entstehen können.

Bei der Umsetzung von II mit III können verschiedene Produkte der Formel I entstehen, abhängig insbesondere von der Struktur der Ausgangsstoffe III und von den Reaktionsbedingungen.

Beispielsweise ist die Bildung von Verbindungen der Formel I mit einer Sauerstoffbrücke (R^5 = gegebenenfalls substituiertes Pyridyl-oxy, Pyridazinyloxy, Pyrimidinyloxy, Pyrazinyloxy, Oxo-dihydropyridyl-oxy, Oxo-dihydropyridazinyloxy, Oxo-dihydropyrimidinyloxy oder Oxo-dihydropyrazinyloxy) begünstigt, wenn die Verbindung III zusätzlich zu der Lactam- bzw. Lactimgruppierung mindestens eine OH-Gruppe als Substituenten enthält und/oder wenn man unter relativ milden Bedingungen, z.B. in Gegenwart einer schwachen Base wie Pyridin in einem Alkohol, arbeitet. Beispielsweise entstehen aus 2,2,3-Trimethyl-3,4-epoxy-6-cyanchroman ("IIa") und 1H-2-Pyridon mit NaH im DMSO überwiegend 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen ("A") und 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol zu etwa gleichen Teilen. Aus 2,4-Dihydroxypyridin (= 4-Hydroxy-1H-2-pyridon) und IIa entstehen in Pyridin/Ethanol 2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol und 2,2,3-Trimethyl-4-(4-hydroxy-1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol im Mengenverhältnis von etwa 9:1.

Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen gelingt leicht in jedem Einzelfall. Die Reaktionsprodukte können ohne Schwierigkeiten getrennt und isoliert werden, z.B. durch Kristallisation und/oder Chromatographie.

Es ist zweckmäßig, in Gegenwart einer Base zu arbeiten. Als Basen eignen sich z. B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-hydroxide, -hydride oder auch -amide wie NaOH, KOH, Ca(OH)_2 , NaH, KH, CaH_2 , NaNH_2 , KNH_2 , ferner organische Basen wie Triethylamin oder Pyridin, die auch im Überschuß angewendet werden können und dann gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Nitrile wie Acetonitril; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat; Amide wie Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid oder Phosphorsäurehexamethyltriamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform, Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan oder Kohlenstofftetrachlorid; Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol. Weiterhin eignen sich Gemische dieser Lösungsmittel untereinander.

Das Epoxid II kann auch in situ hergestellt werden, z. B. durch Einwirkung einer Base auf das entsprechende Bromhydrin Ve.

Eine Verbindung der Formel I, worin $R^3 = \text{OH}$ und $R^4 = \text{H}$ ist, kann durch Behandeln mit einem Dehydratisierungsmittel in eine Verbindung der Formel I, worin R^3 und R^4 zusammen eine Bindung

bedeuten, umgewandelt werden. Das gelingt z. B. durch Einwirkung einer der angegebenen Basen, z. B. NaOH, KOH oder NaH, in einem der angegebenen Lösungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder DMSO, bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °.

Weiterhin kann man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R³, R⁵, R⁶ und/oder R⁷ in andere Reste R³, R⁵, R⁶ und/oder R⁷ umwandeln.

Beispielsweise ist es möglich, daß man ein H-Atom mittels einer Halogenierung durch ein Halogenatom oder einer Nitrierung durch eine Nitrogruppe ersetzt und/oder eine Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert und/oder eine Amino- oder Hydroxygruppe alkyliert oder acyliert und/oder eine Cyangruppe (z.B. mit HCl in Wasser/Methanol bei 20-100 °) in eine Carboxylgruppe oder (z. B. mit Raney-Nickel in Wasser/Essigsäure/Pyridin in Gegenwart von Natriumphosphat) in eine Formylgruppe oder (z. B. mit KOH in tert.-Butanol) in eine Carbamoylgruppe oder (z. B. mit H₂S in Pyridin/Triethylamin) in eine Thiocarbamoylgruppe umwandelt und/oder einen substituierten oder unsubstituierten 1H-2-Pyridon-1-ylrest (z. B. mit P₂S₅ oder mit Lawesson-Reagenz in Toluol) in den entsprechenden 1H-2-Thiopyridon-1-ylrest umwandelt.

Eine Nitrierung gelingt unter üblichen Bedingungen, z. B. mit einem Gemisch aus konzentrierter HNO₃ und konzentrierter H₂SO₄ bei Temperaturen zwischen 0 und 30 °. Falls mindestens einer der Substituenten R⁶ und R⁷ eine elektronegative Gruppe wie CN oder NO₂ bedeutet, erfolgt die Nitrierung überwiegend am Rest R⁵; andernfalls erhält man in der Regel Gemische, bei denen die Nitrogruppen am Rest R⁵ oder am Chromanring stehen können.

Analoges gilt für die Halogenierung, die z. B. mit elementarem Chlor oder Brom in einem der üblichen inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 30 ° durchgeführt werden kann.

Eine primäre oder sekundäre Aminogruppe und/oder eine OH-Gruppe kann durch Behandeln mit alkylierenden Mitteln in die entsprechende sekundäre oder tertiäre Aminogruppe und/oder Alkoxygruppe umgewandelt werden. Als alkylierende Mittel eignen sich z. B. Verbindungen der Formeln A-Cl, A-Br oder A-J oder entsprechende Schwefelsäure- oder Sulfonsäureester wie Methylchlorid, -bromid, -jodid, Dimethylsulfat, Methyl-p-toluolsulfonat. Ferner kann man z. B. eine oder zwei Methylgruppen mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure einführen. Die Alkylierung wird zweckmäßig in Gegenwart oder Abwesenheit eines der genannten inerten Lösungsmittel, z. B. DMF, bei Temperaturen zwischen etwa 0 ° und etwa 120 ° vorgenommen, wobei auch ein Katalysator zugegen sein kann, vorzugsweise eine Base wie Kalium-tert.-butylat oder NaH.

Als acylierende Mittel zur Acylierung von Amino- oder Hydroxygruppen eignen sich zweckmäßig die Halogenide (z. B. Chloride oder Bromide) oder Anhydride von Carbonsäuren der Formel Ac-OH, z. B. Acetanhydrid, Propionylchlorid, Isobutyrylbromid, Ameisensäure/Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid. Der Zusatz einer Base wie Pyridin oder Triethylamin bei der Acylierung ist möglich. Man acyliert zweckmäßig in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels, z. B. eines Kohlenwasserstoffs wie Toluol, eines Nitril wie Acetonitril, eines Amids wie DMF oder eines Überschusses einer tertiären Base wie Pyridin oder Triethylamin bei Temperaturen zwischen etwa 0 ° und etwa 160 °, vorzugsweise zwischen 20 ° und 120 °. Eine Formylierung gelingt auch mit Ameisensäure in Gegenwart von Pyridin.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäure, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen. Sie können daher bei ihrer Herstellung als Racemate oder, falls optisch aktive Ausgangsstoffe verwendet werden, auch in optisch aktiver Form erhalten werden. Weisen die Verbindungen zwei oder mehr chirale Zentren auf, dann können sie bei der Synthese als Gemische von Racematen anfallen, aus denen man die einzelnen Racemate, beispielsweise durch Umkristallisieren aus inerten Lösungsmitteln, in reiner Form isolieren kann. So haben z. B. Verbindungen der Formel I, worin R¹ = R², R³ = OH und R⁴ = H ist, zwei chirale Zentren; bei der Herstellung durch Reaktion von II mit III entsteht jedoch ganz überwiegend nur ein Racemat mit trans-Stellung der Substituenten R³ = OH und R⁵. Erhaltene Racemate können, falls erwünscht, nach an

sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre Enantiomeren getrennt werden. So können aus dem Racemat durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet werden. Als Trennmittel für basische Verbindungen der Formel I eignen sich z. B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Diacetylweinsäure, Camphersulfonsäuren, Mandelsäure, Äpfelsäure oder Milchsäure. Carbinole ($R^3 = OH$) können ferner mit Hilfe chiraler Acylierungsreagenzien, z. B. D- oder L- α -Methylbenzylisocyanat, verestert und dann getrennt werden (vgl. EP-A1-120428). Die verschiedenen Formen der Diastereomeren können in an sich bekannter Weise, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt, und die Enantiomeren der Formel I können in an sich bekannter Weise aus den Diastereomeren in Freiheit gesetzt werden. Enantiomerentrennungen gelingen ferner durch Chromatographie an optisch-aktiven Trägermaterialien.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen verwendet werden, insbesondere auf nichtchemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

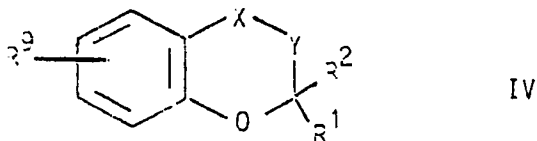
Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human-oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können an Menschen oder Tiere, insbesondere Säugetiere wie Affen, Hunde, Katzen, Ratten oder Mäuse verabreicht und bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden, insbesondere bei der Therapie und/oder Prophylaxe von Störungen des kardiovaskulären Systems, insbesondere dekompensierter Herzinsuffizienz, Angina pectoris, peripheren oder cerebralen Gefäßerkrankungen, sowie Krankheitszuständen, die mit Bluthochdruck verbunden sind, ferner von Erkrankungen, die mit Veränderungen der nicht-vaskulären Muskulatur verbunden sind, z.B. Asthma, Inkontinenz der Harnblase.

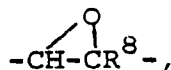
Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Antianginosa bzw. Blut drucksenkern, z. B. Nicorandil oder Cromakalim verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,01 und 5 mg, insbesondere zwischen 0,02 und 0,5 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,0001 und 0,1, insbesondere zwischen 0,003 und 0,01 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die Erfindung betrifft auch die neuen Zwischenprodukte der Formel IV



worin

-X-Y- (a) -CO-CH₂-, (b) -CO-CR¹⁰-, (c) -CHOH-CHR⁸-, (d) -CH=CR⁸- oder (e)



5

R⁹ CHO, ACO, AOOC, NO₂, CN, Br, H₂NCO oder H₂NCS und

R¹⁰ Alkyliden mit 1-6 C-Atomen bedeuten und

R¹ und R² die bei Formel I angegebene Bedeutung haben.

10

Diese neuen Zwischenprodukte können nach den Angaben in Beispiel 1 oder analog dazu hergestellt werden.

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung":

Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch

15

Chromatographie und/oder Kristallisation.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben.

20 Beispiel 1

Ein Gemisch von 21,5 g 2,2,3-Trimethyl-3,4-epoxy-6-cyan-chroman ("IIa"), 9,5 g 1H-2-Pyridon ("Pyridon"), 3 g einer 80 %igen Dispersion von NaH in Paraffinöl und 600 ml DMSO wird 16 Std. bei 20 ° gerührt, in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Man dampft ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel. Mit Dichlormethan wird 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen ("A"; F. 212 °) eluiert, anschließend mit Ethylacetat 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol ("B"; F. 185-186 °).

25

30 Herstellung des Ausgangsmaterials:

(a) Ein Gemisch von 81 g 3-Acetyl-4-hydroxybenzonitril, 48 ml Aceton, 11,8 ml Pyrrolidin und 300 ml Toluol wird 1 Std. bei 20 ° stehengelassen, dann 2 Std. am Wasserabscheider gekocht und abgekühlt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,2-Dimethyl-6-cyan-4-chromanon, F. 119-120 °C.

35

(b) Eine Lösung von 24 g des Chromanons, 12 g Paraformaldehyd und 24 ml Piperidin in 300 ml Ethanol wird 3 Std. auf 70 ° erhitzt und eingedampft. Man nimmt den Rückstand in Dichlormethan/Petrolether 1:1 auf, filtriert über Kieselgel, dampft ein und erhält 2,2-Dimethyl-3-methylen-6-cyan-4-chromanon als instabiles Öl.

40

(c) Eine Lösung von 25 g des vorstehenden Chromanons in 500 ml Methanol wird mit 6 g NaBH₄ versetzt, 1 Std. bei 20 ° gerührt und eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,2,3-Trimethyl-6-cyan-4-chromanol, Isomerengemisch, ölig.

45

(d) Eine Lösung von 27 g des vorstehenden Gemischs und 1,2 g p-Toluolsulfonsäure in 400 ml Toluol wird 3 Std. am Wasserabscheider gekocht. Man dampft ein, löst in Dichlormethan/Petrolether 1:1, filtriert über Kieselgel, dampft erneut ein und erhält 2,2,3-Trimethyl-6-cyan-2H-chromen, F. 55 °.

50

(e) Eine Lösung von 6,4 g m-Chlorperbenzoesäure in 40 ml Dichlormethan wird unter Rühren zu einer Lösung von 6,8 g des vorstehenden Chromens in 100 ml Dichlormethan zugegeben. Man rührt noch 16 Std., filtriert, gibt verdünnte Natronlauge zu, arbeitet wie üblich auf und erhält 2,2,3-Trimethyl-3,4-epoxy-6-cyan-chroman (IIa), F. 118 °. Die Enantiomeren von IIa sind erhältlich durch Reaktion von 2,2,3-Trimethyl-6-cyan-2H-chromen mit N-Bromsuccinimid zu 2,2,3-Trimethyl-3-brom-6-cyan-chroman-4-ol, Veresterung mit (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid zu den diastereomeren Camphansäureestern, Trennung der Enantiomeren durch Kristallisation oder Chromatographie und Behaltein mit Base, wobei Verselfung und Ringschluß zum enantiomeren Epoxid IIa erfolgt.

55

Analog erhält man

2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-thiopyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen

2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-thiopyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol

2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen

2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 5 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 10 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-methoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-methoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 15 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 20 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 25 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 30 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dichlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dichlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dibrom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dibrom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 35 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 40 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dinitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dinitro-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 45 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 50 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 55 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol, F. 220-222^{*}
 6 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-thiopyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-thiopyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 10 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 15 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-methoxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 20 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-methoxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetoxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetoxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 25 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 30 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 35 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-carboxy-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dichlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 40 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dichlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dibrom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dibrom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 45 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 50 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dinitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dinitro-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 55 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-chlor-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 5 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-chlor-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-brom-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 10 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-acetamido-5-brom-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-acetyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-acetyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol
 15 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-ethoxycarbonyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-ethoxycarbonyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-fluor-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-fluor-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-chlor-2H-chromen
 20 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-chlor-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-trifluormethyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-trifluormethyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-acetamido-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-acetamido-chroman-3-ol
 25 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-carbamoyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-carbamoyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-cyan-2H-chromen
 30 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-acetamido-7-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-acetamido-7-nitro-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol
 35 2,2-Tetramethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2-Tetramethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2-Pentamethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2-Pentamethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol, F. 204-206^{*}
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 40 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(4,5-dihydro-1H-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(4,5-dihydro-1H-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 45 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol, F. 239-242^{*}
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-ethoxycarbonyl-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 50 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-6-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-6-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-6-pyrimidinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 55 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyrazinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyrazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(2-pyrrolidon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen, F. 186^{*}
 2,2,3-Trimethyl-4-(2-pyrrolidon-1-yl)-6-cyan-2H-chroman-3-ol, F. 195-197^{*}

2,2,3-Trimethyl-4-(2-piperidinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen,
 2,2,3-Trimethyl-4-(2-piperidinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2-Dimethyl-3-ethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2-H-chromen
 2,2-Dimethyl-3-ethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol.

5

Beispiel 2

Ein Gemisch von 21,5 g IIa, 11,2 g 3,6-Pyridazindiol (= 3-Hydroxy-1H-6-pyridazinon), 12 ml Pyridin
 10 und 600 ml Ethanol wird 72 Std. gekocht. Man destilliert etwa 300 ml ab, kühlt ab, filtriert nicht umgesetztes
 3,6-Pyridazindiol ab und dampft ein. Das erhaltene 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-
 chroman-3-ol [= 2,2,3-Trimethyl-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol] wird aus Iso-
 propanol umkristallisiert. F. 240°.

Analog erhält man aus den entsprechenden 3,4-Epoxychromanen:

15 2,3-Dimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-chroman-3-ol
 2,3-Dimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,3-Dimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-nitro-chroman-3-ol
 2,3-Dimethyl-2-ethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2-Diethyl-3-methyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 20 2,2-Trimethylen-3-methyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-methyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-methoxy-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-thioacetyl-chroman-3-ol
 25 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-methoxythiocarbonyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-thio(no)acetoxymethyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-hydroxymethyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-dimethylamino-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-brom-chroman-3-ol
 30 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-jod-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-methylsulfinyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-methylsulfonyl-chroman-3-ol
 2,2-Dimethyl-3-hexyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol.

35

Beispiel 3

Ein Gemisch von 10 g "B", 3 g Natriumhydroxid und 350 ml Dioxan wird 20 Min. gekocht. Man kühlt
 ab, filtriert, dampft das Filtrat ein und erhält "A", F. 212°.

40

Beispiel 4

Ein Gemisch von 2 g "B", 11,7 ml Ameisensäure und 3,3 ml Acetanhydrid wird 16 Std. bei 20°
 45 stehengelassen und anschließend 2 Std. auf 40-42° erwärmt. Nach Eindampfen und üblicher Aufarbeitung
 erhält man 2,2,3-Trimethyl-3-formyloxy-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman.

Analog erhält man aus den entsprechenden 3-Hydroxy-chromanen:

2,2,3-Trimethyl-3-formyloxy-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman
 2,2,3-Trimethyl-3-formyloxy-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman
 50 2,2,3-Trimethyl-3-formyloxy-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman.

Beispiel 5

55 Ein Gemisch von 1 g "B" und 5 ml Acetanhydrid wird 1 Std. gekocht. Man kühlt ab, arbeitet wie üblich
 auf und erhält 2,2,3-Trimethyl-3-acetoxymethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman.

Beispiel 6

Man suspendiert 2,96 g "B" in 100 ml Wasser und tropft unter Rühren bei 10-20 ° 3,2 g Brom hinzu. Die Substanz löst sich, 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3,5-dibrom-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol fällt aus und wird abfiltriert.

Beispiel 7

Man löst 2,78 g "A" in einem Gemisch von 10 ml konzentrierter Salpetersäure (68 %ig; D. 1,41) und 12 ml konzentrierter Schwefelsäure, rührt 3 Std. bei 20 °, gießt auf Eis, filtriert, wäscht mit Wasser und erhält ein Gemisch von 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3- und -5-nitro-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen, das chromatographisch getrennt werden kann.

Beispiel 8

Eine Lösung von 1 g 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-nitro-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol in 25 ml Methanol wird bei 20 ° und 1 bar an 0,5 g 5 %igem Pd-C bis zum Stillstand hydriert. Man filtriert, dampft ein und erhält 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1 g 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen in 15 ml HCO-OH und 1 ml Pyridin wird 19 Std. gekocht und eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-formamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen.

Beispiel 10

Ein Gemisch von 1 g 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-amino-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen, 10 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin wird 16 Std. bei 20 ° stehengelassen. Man dampft ein, reinigt chromatographisch und erhält 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-5-acetamido-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen.

Beispiel 11

In eine siedende Lösung von 1 g "A" in 50 ml Methanol und 2 ml Wasser wird 14 Std. unter Rühren HCl eingeleitet. Man läßt erkalten und über Nacht stehen. Die ausgefallene 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-2H-chromen-6-carbonsäure wird abfiltriert.

Beispiel 12

Ein Gemisch von 2,78 g "A", 31 g Na₃PO₄·12 H₂O, 28 ml Pyridin, 28 ml Wasser, 67 ml Essigsäure und 25 g Raney-Ni (wasserfeucht) wird bei 20 ° 3 Std. gerührt. Nach Filtration arbeitet man wie üblich auf und erhält 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-formyl-2H-chromen.

Analog erhält man

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-formyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-formyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-formyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-formyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-formyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-formyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-formyl-chroman-3-ol.

Beispiel 13

Man löst 2,78 g "A" in 40 ml tert.-Butanol und gibt unter Rühren 5,6 g gepulvertes KOH hinzu. Nach 1 Std. Kochen und üblicher Aufarbeitung erhält man 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-carbamoyl-2H-chromen.

Analog erhält man

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-carbamoyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-carbamoyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-carbamoyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-carbamoyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-carbamoyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-carbamoyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-carbamoyl-chroman-3-ol

15

Beispiel 14

In eine Lösung von 2,78 g "A" in einem Gemisch von 20 ml Pyridin und 10 ml Triethylamin leitet man 5 Std. bei 20 ° H₂S ein, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-2H-chromen.

Analog erhält man

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-chroman-3-ol.
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-thiocarbamoyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-7-thiocarbamoyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-thiocarbamoyl-chroman-3-ol.

30

Beispiel 15

Ein Gemisch von 310 mg "B", 808 mg Lawesson-Reagenz und 50 ml Toluol wird 1 Std. unter N₂ gekocht. Übliche Aufarbeitung gibt 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-thiopyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol.

Analog erhält man aus "A" das 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-thiopyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen.

Beispiel 16

40

Analog Beispiel 1 erhält man:

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-methoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen.
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-methoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-ethoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-ethoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-acetoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-acetoxy-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-8-nitro-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-8-nitro-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-hydroxymethyl-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-hydroxymethyl-chroman-3-ol
- 2,2-Tetramethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
- 2,2-Tetramethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
- 2,2-Pentamethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
- 2,2-Pentamethylen-3-methyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-methoxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-methoxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol
- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-acetyl-2H-chromen

55

- 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-acetyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-ethoxycarbonyl-2H-chromen
 5 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-4-hydroxy-2-pyridon-1-yl)-6-ethoxycarbonyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-acetyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-acetyl-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol
 10 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-ethoxycarbonyl-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-ethoxycarbonyl-chroman-3-ol.
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-nitro-2H-chromen
 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-3-hydroxy-6-pyridazinon-1-yl)-6-nitro-chroman-3-ol.

15

Beispiel 17

Ein Gemisch von 6,5 g IIa, 3,1 g Pyridon, 3 ml Pyridin und 100 ml Ethanol wird 72 Std. gekocht. Nach Abkühlen und üblicher Aufarbeitung chromatographiert man an Kieselgel. Mit Dichlormethan/Petrolether (85:15) wird 2,2,3-Trimethyl-4-(2-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol (F. 105-107°) eluiert, anschließend mit Dichlormethan/Ethylacetat (85:15) "B", F. 185-186°; Mengenverhältnis etwa 1:1.

20

Beispiel 18

25

Ein Gemisch von 21,5 g IIa, 11,1 g 2,4-Dihydroxypyridin (= 4-Hydroxy-1H-2-pyridon), 12 ml Pyridin und 360 ml Ethanol wird 48 Std. gekocht. Nach Abkühlen und üblicher Aufarbeitung chromatographiert man an Kieselgel. Mit Dichlormethan/Ethylacetat (85:15) wird 2,2,3-Trimethyl-4-(4-hydroxy-1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol (F. 225-227°) eluiert, anschließend mit Ethylacetat/Methanol (90:10) 2,2,3-Trimethyl-4-(1,2-dihydro-2-oxo-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol [2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol, F. 198-200°], Mengenverhältnis etwa 1:9.

30

Beispiel 19

35

Analog Beispiel 2 erhält man aus IIa bzw. den entsprechenden 2,2,3-Trimethyl-3,4-epoxy-chromanen mit 3-Hydroxypyridin:

2,2,3-Trimethyl-4-(3-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

mit 4-Hydroxypyridin:

40 2,2,3-Trimethyl-4-(4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

mit 3-Hydroxypyridazin:

2,2,3-Trimethyl-4-(3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

mit 4-Hydroxypyrimidin:

2,2,3-Trimethyl-4-(3-pyrimidinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

45 mit 2-Hydroxypyrazin:

2,2,3-Trimethyl-4-(2-pyrazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

mit 2,4-Dihydroxypyridin:

2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-nitro-chroman-3-ol

2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-brom-chroman-3-ol

50 2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol;

mit 2,3-Dihydroxypyridin:

2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-3-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

mit 2,5-Dihydroxypyridin:

2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-5-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

55 mit 4,6-Dihydroxypyrimidin:

2,2,3-Trimethyl-4-(5-hydroxy-4-pyridinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

mit 3,6-Dihydroxypyridazin:

2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-nitro-chroman-3-ol, F. 223-225

2,2-Tetramethylen-3-methyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2-Pentamethylen-3-methyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol, kein F. bis 275 °
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-brom-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-methoxycarbonyl-chroman-3-ol.

5

Beispiel 20

Analog Beispiel 4 erhält man durch Formylierung der entsprechenden Chroman-3-ole:

10 2,2,3-Trimethyl-3-formyloxy-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman
 2,2,3-Trimethyl-3-formyloxy-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman.

Beispiel 21

15

Analog Beispiel 5 erhält man durch Acetylierung der entsprechenden Chroman-3-ole:

2,2,3-Trimethyl-6-acetoxy-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman
 2,2,3-Trimethyl-6-acetoxy-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman.

20

Beispiel 22

Ein Gemisch von 327 mg 2,2,3-Trimethyl-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol, 20 ml Aceton, 400 mg K₂CO₃ und 0,2 ml Dimethylsulfat wird 2 Std. gekocht. Man filtriert, dampft ein und chromatographiert an Kieselgel. Mit Ethylacetat/Methanol (9:1) erhält man 2,2,3-Trimethyl-4-(1,6-dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol, F. 197-199 °.

25

Analog erhält man durch Alkylierung:

2,2,3-Trimethyl-4-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 2,2,3-Trimethyl-4-(1,2-dihydro-1-ethyl-2-oxo-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol
 30 2,2,3-Trimethyl-4-(1,6-dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol, F. 166-168 °.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I oder ihre physiologisch unbekannten Salze enthalten:

35 Beispiel A Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 g Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 0,1 mg Wirkstoff enthält.

40

Beispiel B Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

45

Beispiel C Kapseln

50 Man füllt 1 kg 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln, so daß jede Kapsel 0,5 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel D Ampullen

55

Eine Lösung von 1 kg 2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol in einem Gemisch von 20 l 1,2-Propandiol und 10 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen

abgefüllt und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 0,1 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln oder Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffe der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze enthalten.

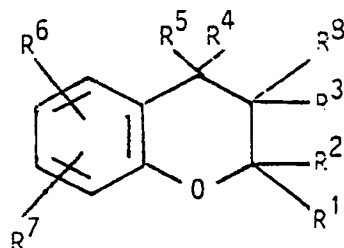
5

Ansprüche

1. Chromanderivate der Formel I

10

15



I

20

worin

R¹ und R⁸ jeweils A,

R² H oder A,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-6 C-Atomen,

25

R³ OH oder OAc,

R⁴ H,

R³ und R⁴ zusammen auch eine Bindung,

R⁵ einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A, F, Cl, Br, J, OH, OA, OAc, NO₂, NH₂, AcNH, HOOC und/oder AOOC substituierten Pyridyl-oxy-, Pyridazinyl-oxy, Pyrimidinyl-oxy, Pyrazinyl-oxy, Oxo-dihydro-pyridyl-oxy-, Oxo-dihydro-pyridazinyl-oxy, Oxo-dihydro-pyrimidinyl-oxy-, Oxo-dihydro-pyrazinyl-oxy, 1H-2-Pyridon-1-yl-, 1H-6-Pyridazinon-1-yl-, 1H-2-Pyrimidinon-1-yl-, 1H-6-Pyrimidinon-1-yl-, 1H-2-Pyrazinon-1-yl-, 3H- oder 5H-2-Pyrrolidinon-1-yl oder 1H-2-Thiopyridon-1-yl-rest, wobei diese Reste auch vollständig oder partiell hydriert sein können,

30

R⁶ und R⁷ jeweils H, A, HO, AO, CHO, ACO, ACS, HOOC, AOOC, AO-CS, ACOO, A-CS-O, Hydroxyalkyl mit 1-6 C-Atomen, Mercaptoalkyl mit 1-6 C-Atomen, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CN, F, Cl, Br, J, CF₃, ASO, ASO₂, AO-SO, AO-SO₂, AcNH, AO-CO-NH, H₂NSO, HANSO, A₂NSO, H₂NSO₂, HANSO₂, A₂NSO₂, H₂NCO, HANCO, A₂NCO, H₂NCS, HANCS, A₂NCS, ASONH, ASO₂NH, ASONNH, AOSO₂NH, ACO-alkyl, Nitro-alkyl, Cyan-alkyl, A-C(=NOH) oder A-C(=NNH₂),

35

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alkyl Alkylen mit 1-6 C-Atomen und

40

Ac Alkanoyl mit 1-8 C-Atomen oder Aroyl mit 7-11 C-Atomen

bedeuten,

sowie deren Salze.

2.

45

a) 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol;

b) 2,2,3-Trimethyl-4-(1H-2-pyridon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen;

c) 2,2,3-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-pyridyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

d) 2,2,3-Trimethyl-4-(6-hydroxy-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

e) 2,2,3-Trimethyl-4-(1,6-dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol;

50

f) 2,2,3-Trimethyl-4-(1,6-dihydro-1-ethyl-6-oxo-3-pyridazinyl-oxy)-6-cyan-chroman-3-ol*

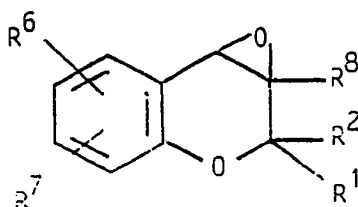
g) 2,2,3-Trimethyl-4-(2-pyrrolidinon-1-yl)-6-cyan-chroman-3-ol;

h) 2,2,3-Trimethyl-4-(2-pyrrolidinon-1-yl)-6-cyan-2H-chromen.

3. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein

3,4-Epoxychroman der Formel II

55



II

10 worin

R¹, R², R⁵, R⁷ und R⁸ die bei Formel I angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel III

R⁵-H III

15 worin R⁵ die bei Formel I angegebene Bedeutung hat oder mit einem ihrer reaktionsfähigen Derivate umsetzt

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I, worin R³ OH und R⁴ H bedeutet, dehydratisiert und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere der Reste R³, R⁵, R⁶ und/oder R⁷ in andere Reste R³, R⁵, R⁶ und/oder R⁷ umwandelt und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch

20 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.

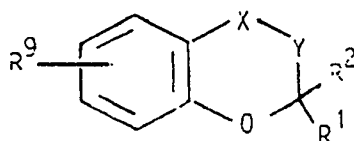
25 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verbindung der Formel I zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung von Krankheiten.

9. Verbindungen der Formel IV



35

worin

40 -X-Y- (a) -CO-CH₂, (b) -CO-CR¹⁰-, (c) -CHOH-CHR⁸-, (d) -CH=CR⁸ oder (e)



45

R⁹ CHO, ACO, AOOC, NO₂, CN, Br, H₂NCO oder H₂NCS und

R¹⁰ Alkyliden mit 1-6 C-Atomen bedeuten und

R¹ und R² die bei Formel I angegebene Bedeutung haben.

10.

50

a) 2,2-Dimethyl-6-cyan-chroman-4-on.

b) 2,2,3-Trimethyl-3,4-epoxy-6-cyan-chroman.

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A,D	EP-A-0 076 075 (BEECHAM GROUP PLC) * Seite 1; Anspruch 1, Seite 5, Anspruch 15; Seite 7, Anspruch 20 * ---	1,3,4,9	C 07 D 405/04 C 07 D 405/12 A 61 K 31/44 //
A	EP-A-0 120 427 (BEECHAM GROUP PLC) * Seite 1, Anspruch 1; Seite 4, Anspruch 10 * ---	1,3,4,9	(C 07 D 405/04 C 07 D 311:00 C 07 D 211:00) (C 07 D 405/04 C 07 D 311:00 C 07 D 237:00)
A	EP-A-0 107 423 (BEECHAM GROUP PLC) * Seiten 22,23,29; Beispiele 5,6,12; Seite 5, Anspruch 8; Seite 7, Anspruch 10 * ---	1,3,4,9	(C 07 D 405/04 C 07 D 311:00 C 07 D 207:00) (C 07 D 405/12 C 07 D 311:00 C 07 D 211:00)
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Band 29, Nr. 11, 1986, Seiten 2194-2201; J. M. EVANS et al.: "Synthesis and Antihypertensive Activity of 4-(Cyclic amido)-2H-1-benzopyrans" * Seite 2195; Tabelle I, Verbindungen 52-56; Seite 2197, Tabellen III,IV * ---	1,3,4,9	(C 07 D 405/12 C 07 D 311:00 C 07 D 211:00) (C 07 D 405/12 C 07 D 311:00 -/-
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS I Band 12, 1983, Seiten 2903-2912; B. R. BROWN et al.: "Synthesis and Reactions of 4-Aryloxyflavans" * Seite 2905, Verbindung 9 * ---	1	C 07 D 311/00 C 07 D 405/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 31-07-1989	Prüfer KYRIAKAKOU G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS Band 84, Nr. 5, 2. Februar 1976, Seite 451, Spalte 1, Zusammenfassung Nr. 30936m, Columbus, Ohio, USA; S. M. EL-ANTABLY et al.: "Synthesis and blood pressure lowering activity of benzylic ethers of 2-diethylaminoethanol and a related diamine", & J. Pharm. Sci., Band 64, Nr. 8, 1975, Seiten 1423-1425 ---	1,4	C 07 D 237:00)
P,X	EP-A-0 273 262 (MERCK PATENT GMBH) * Seite 16, Anspruch 1; Seite 17, Ansprüche 2-4 * ---	1,3,4,9	
P,A	GB-A-2 204 868 (SANDOZ LTD.) * Seite 32, Anspruch 1; Seite 41, Anspruch 7; Seiten 42,43, Anspruch 9 * -----	1,3,4,9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 31-07-1989	Prüfer KYRIAKAKOU G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	